

Année 1927

THÈSE **536** N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Robert MAROT

Élève de l'École du Service de Santé militaire

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Mars 1904, à Penhars (Finistère)

La MALARIATHÉRAPIE
dans le Tabès

Président: M. Henri CLAUDE, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1927

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Année 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Robert MAROT

Né le 21 Mars 1904, à Penhars (Finistère)

La MALARIATHÉRAPIE dans le Tabès

Président: M. Henri CLAUDE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1927



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen

I. — Professeurs

Anatomie	M. ROGER
Anatomie médico-chirurgicale	MM.
Physiologie	NICOLAS
Physique médicale	CUNEO
Chimie organique et chimie générale	ROGER
Bactériologie	STROHL
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	DESGREZ
Pathologie et Thérapeutique générales	LEMIERRE
Pathologie médicale	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	MARCEL LABBE
Anatomie pathologique	SICARD
Histologie	LECENE
Pharmacologie et matière médicale	ROUSSY
Thérapeutique	PRENANT
Hygiène	TIFENEAU
Médecine légale	CARNOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Léon BERNARD
Pathologie expérimentale et comparée	BALTHAZARD
	MENÉTRIER
	RATHERY
	N...
Clinique médicale	BEZANÇON
	ACHARD
	WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	GOSSET
Clinique urologique	TERRIEN
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	VAQUEZ
Clinique thérapeutique chirurgicale	SEBILEAU
Clinique propédeutique	DUVAL
Professeur sans chaire	SERGEANT
	ROUVIERE
	BRANCA

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	CHIRAY	Pathologie médicale
AUBERTIN	Pathologie médicale.	CLERC	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	DEBRE	Hygiène.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	I. DE JONG	Anatomie pathologique.
BINET	Physiologie.	DOGNON	Physique.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.	DONZEL	Pathologie médical.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	DUVOIR	Médecine légale.
BRULE	Pathologie médicale.	ECALLE	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	FIESSINGER	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.	GARNIER	Pathologie expérimentale.
CHAMPY	Histologie.	GATELLIER	Pathologie chirurgicale.

MM.	
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER..	Urologie.
HOVELACQUE..	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOYEUX.....	Parasitologie.
LABBÉ HENRI..	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE....	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.

MM.	
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT...	Bactériologie.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET, Fils..	Physiologie.
ZEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur).....	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT....	Pathologie médicale.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.	
RETTERER....	Histologie.
TANON.....	Pathologie médicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER....	Clinique obstétricale.
LEREBoullet.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI.....	Clinique médicale.
LÖPER.....	Clinique médicale.
MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.
VILLARET....	Clinique médicale.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	
CHAILLEY-BERT.....	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD.....	Education physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MERE

En témoignage de ma
reconnaissance et de mon
affection.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FRIBOURG-BLANC

Professeur de Neuro-psychiâtrie au Val de Grâce

Qui a bien voulu nous
indiquer le sujet de notre
travail et nous aider de ses
conseils.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI CLAUDE

Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ.

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBINEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIROLOIX.

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENORMANT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOÛRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL.

MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA.

AUX PROFESSEURS DU VAL DE GRACE

AVANT-PROPOS & HISTORIQUE

Au cours de ces dernières années, l'attention des neurologistes et des psychiatres a été particulièrement attirée par l'introduction dans le traitement de la paralysie générale, jusque là réputée incurable, d'une thérapeutique toute nouvelle, utilisant l'action des chocs infectieux.

L'idée d'ailleurs, était déjà ancienne. A l'origine, on avait employé dans le même but les chocs fébriles, déterminés par les agents chimiques. C'est ainsi que les injections de nucléinate de soude et les abcès de fixation à la térébenthine avaient été successivement essayés. Il y eut quelques résultats intéressants, mais la méthode qui provoquait des réactions très douloureuses, fut bientôt abandonnée.

D'autres auteurs songèrent alors à faire usage des chocs infectieux. Déjà en 1887, WAGNER VON JAUREGG avait utilisé la tuberculine de Koch. Dans la voie qu'il avait tracée, s'engagèrent bientôt PILZ en Autriche, ANGLADE et A. MARIE en France.

Plus tard, WAGNER VON JAUREGG renouvela ses expériences en employant cette fois les injections intravei-

neuses de vaccin antityphoïdique. Par ce procédé, il obtint quelques nouveaux succès.

Mais à l'heure actuelle, la thérapeutique qui paraît donner les rémissions les plus nettes et les plus durables, est celle qui met en œuvre les chocs infectieux déterminés par certaines maladies fébriles. Jusqu'ici, on a utilisé la fièvre récurrente et le paludisme, mais c'est à la malaria que l'on accorde généralement la préférence, en raison de son application plus facile.

C'est LEGRAIN qui, le premier, en 1913, songea à inoculer la malaria dans un but thérapeutique. Mais il fallut attendre 1917 pour que WAGNER von JAUREGG fit entrer cette idée dans le domaine de l'expérimentation, en procédant aux premières inoculations de l'hématozoaire à des paralytiques généraux. Et c'est ainsi que, née en France, cette idée nous revint d'Autriche sous une forme pratique.

Depuis, de nombreux expérimentateurs sont venus apporter de tous les pays le fruit de leurs observations, et en particulier en France, il nous faudra citer les travaux de MM. CLAUDE et TARGOWLA, de A. MARIE et KOHEN, de FRIBOURG-BLANC. Malgré les controverses répétées que cette thérapeutique audacieuse a soulevées, l'efficacité de la méthode ne semble plus douteuse, et de nombreux succès en font foi.

En effet, chez la plupart des malades traités, on assiste à une amélioration nette et précoce des troubles psychiques (c'est sur ce point, d'ailleurs, que les résultats se montrent les plus positifs). Cette amélioration se traduit essentiellement par une diminution de l'état démentiel,

un retour plus ou moins complet de l'auto-critique et la disparition de cette euphorie niaise qui donne au paralytique général son aspect si particulier.

L'influence heureuse de la malariathérapie se manifeste aussi, quoique à un degré moindre, dans le domaine des troubles physiques et généraux. Les malades reprennent de l'embonpoint. La dysarthrie, le tremblement, les irrégularités de l'écriture s'atténuent de leur côté.

Quant au syndrome humoral, il ne bénéficie que très peu de la méthode. La réaction de Wassermann et celle du benjoin colloïdal sont rarement modifiées. Toutefois, on voit habituellement la lymphocytose et l'albuminose rétrocéder sous l'influence du traitement.

Donc les résultats, s'ils ne sont pas parfaits, n'en sont pas moins indiscutables et la malariathérapie, à condition d'en régler convenablement l'emploi, constitue à l'heure actuelle la meilleure arme dont nous disposions pour lutter contre la paralysie générale.

Les succès remportés par la malariathérapie dans la méningo-encéphalite diffuse ont incité de nombreux neurologistes à essayer cette même thérapeutique dans les autres manifestations de la syphilis nerveuse, voire même dans diverses psychoses (Cf. le rapport de M. FRIBOURG-BLANC à la XXX^e session du Congrès des aliénistes et neurologistes de Genève-Lausanne, Août 1926). Mais c'est surtout vers le tabès que l'attention s'est alors dirigée. La méthode est encore trop récente pour que l'on puisse tirer du petit nombre des expériences réalisées des conclusions définitives. Néanmoins, des travaux très intéressants ont été faits sur la question. Il nous faut

citer ceux de SCHERBER et ALBRECHT, de KYRLE en 1924, ceux de BERING en 1925, de HOFF et de KAUDERS en 1926. Enfin des essais ont été pratiqués sous la direction de M. le Professeur FRIBOURG-BLANC, dans son service du Val-de-Grâce et cette thèse se propose d'en faire connaître les résultats.

Les succès obtenus jusqu'à présent sont des plus encourageants et nous sommes en droit de dire avec M. SCHAEFFER : « les recherches de WAGNER von JAUREGG et de ses disciples ont ouvert à la thérapeutique des manifestations nerveuses de la syphilis en général, une voie nouvelle pleine de promesses, semble-t-il et peut-être aussi d'imprévu ».

L'IMPALUDATION EXPERIMENTALE

Deux questions essentielles se posent d'emblée. Tout d'abord celle qui est relative au choix de la souche à utiliser. Ensuite, celle qui établit l'état organique dans lequel tout sujet doit se trouver pour pouvoir bénéficier de l'impaludation. Ces questions ont la plus haute importance pratique, car de leur connaissance, dépend en grande partie le pronostic du paludisme inoculé.

Choix de la souche. — Le paludisme expérimental est d'une inocuité absolue, si l'on a bien soin de choisir préalablement sa souche, et de n'employer que du plasmodium vivax, agent de la fièvre tierce bénigne. Il faut être absolument sûr de la pureté de la souche utilisée, et en particulier, il faut éviter une association avec le plasmodium falciparum, agent de la fièvre tropicale. Cette dernière variété déclanche des accès pernicieux, souvent suivis de mort.

Pour se mettre à l'abri de tout accident, il faut non seulement choisir sa souche avant l'inoculation, mais encore la vérifier continuellement au cours de l'impaludation. C'est ainsi qu'on a pu voir chez d'anciens palu-

déens, le falciparum se réveiller à l'occasion de l'injection du vivax et déclancher une fièvre pernicieuse mortelle, alors que les premiers examens sanguins n'avaient pas permis de le déceler (observation du Val de Grâce).

Une souche ainsi connue, identifiée, vérifiée peut servir à toute une série de malades, par passages successifs d'homme à homme, malgré l'absence chez ces derniers du cycle sexué de l'hématozoaire. C'est d'ailleurs ce dernier phénomène qui explique le mieux la si grande bénignité du paludisme expérimental.

On ne saurait en effet trop insister sur ce fait qu'une souche absolument pure de plasmodium vivax injectée comme nous le verrons, dans un terrain non taré, est suivie de l'évolution d'une fièvre tierce bénigne, tout à fait inoffensive dans nos climats. La prévention de certains auteurs contre la méthode du paludisme expérimental, accusée d'ajouter aux dangers de la maladie initiale les risques d'une seconde maladie inoculée, ne semble donc pas justifiée.

Choix du malade. — Avant l'impaludation, il faut étudier soigneusement son malade, au point de vue organique. On examinera avec une attention toute particulière le foie, car les hépatiques résistent mal à la malaria-thérapie. On écartera de même les rénaux, les cardiaques, les tuberculeux. Enfin, on évitera d'appliquer la méthode à des sujets dont l'état général laisse à désirer, et nous visons ici surtout les cachectiques. A ce point de vue, l'âge avancé constitue encore une contre-indication.

Enfin, il faudra s'attendre à des résultats médiocres,

dans les vieux tabès fixés. Toutefois, s'il y a encore dans ces états quelques éléments évolutifs, on pourra les juguler par la malariathérapie. Il n'y a donc là, à proprement parler, qu'une contre-indication toute relative.

Après nous être entourés de toutes ces précautions préalables, nous pouvons, sans crainte, procéder à l'inoculation de l'hématozoaire.

Inoculation du germe. — Deux voies se présentent pour l'injection du sang paludéen :

1° la voie intraveineuse ;

2° la voie sous-cutanée.

La voie intraveineuse présente sur la voie hypodermique l'avantage de déclancher un paludisme expérimental, d'incubation plus courte (de 3 à 7 jours, au lieu de 10 et plus). Toutefois, la voie sous-cutanée a prévalu, en raison de son extrême simplicité et des bons résultats qu'elle donne.

Il suffit d'injecter 5 à 6 centimètres cubes de sang paludéen, tel qu'il vient d'être prélevé, sous la peau du thorax ou de l'abdomen du tabétique.

Nota. — Un inconvénient de la malariathérapie, ainsi pratiquée, est l'impossibilité où l'on se trouve d'avoir à tout moment sous la main une souche active de vivax, susceptible d'être inoculée. Aussi a-t-on essayé de rendre le sang paludéen transportable en le mettant en solution citratée au 1/10°. Dans ces conditions, on peut le conserver dans des tubes pendant 24 ou 36 heures à l'étuve à 37°, et il devient dès lors possible de faire des inoculations

à distance, à condition toutefois de maintenir ces tubes à une température convenable pendant le transport.

On a cherché à utiliser dans ce même but d'autres procédés. C'est ainsi que M. FRIBOURG-BLANC se basant sur la méthode de culture de l'hématozoaire, antérieurement employée par CHAMBELLAN, a préconisé l'emploi de sang paludéen défibriné en solution dextrosée. Ici, le but à atteindre n'est pas la réalisation de la culture d'hématozoaires elle-même, obtenue en enlevant du sang les globules blancs, pour ne conserver au germe qu'une mince couche de globules rouges. Au contraire, il est intéressant, dans nos expériences, d'avoir un sang total : aussi se contente-t-on de le défibriner. Ensuite, on verse 10 c/m^3 de sang ainsi traité dans des tubes où l'on ajoute 3 c/m^3 de solution dextrosée au $1/10^0$. On agite et on porte le tout à l'étuve. Par ce procédé, on a pu conserver du sang paludéen et obtenir des injections positives au bout de 48 heures.

Enfin, nous devons ajouter que pour obvier à ce même inconvénient de la malariathérapie, MM. SICARD, HAGUENAU et R. WALLICH ont tout récemment préconisé l'emploi dans la P. G. du vaccin antichancrelleux de NICOLLE (Cf. Presse Médicale, 17 août 1927). Le gros avantage de cette méthode est que l'on peut se procurer le vaccin avec la plus grande facilité. Dans le même ordre d'idée, MM. FRIBOURG-BLANC et JAUSION ont essayé le subtilis. Mais, outre que la méthode n'a pas encore eu le temps de faire ses preuves, il semble qu'elle ne se montre pas absolument exempte de danger dans son application.

Voyons maintenant les phénomènes auxquels on assiste après l'inoculation de l'hématozoaire.

Evolution du paludisme inoculé. — La durée de la période d'incubation du paludisme expérimental dépend tout d'abord, comme nous l'avons déjà vu, du mode d'injection qui a été choisi. Par la voie hypodermique utilisée couramment, elle est en moyenne de 12 jours (c'est ce que nous avons observé chez nos malades), mais ces chiffres sont susceptibles de grosses variations ; chez un malade observé à l'asile de Clermont, l'incubation ne fut que de 5 jours ; par contre, chez un P.G. traité par MM. CLAUDE et TARGOWLA, elle atteignit 22 jours.

Au bout de ce délai, on voit apparaître des oscillations thermiques, irrégulièrement ascendantes et à rémissions incomplètes. C'est la période de la fièvre d'invasion qui dure environ 3 à 4 jours, au bout desquels les accès tendent à se régulariser et à prendre, soit le type tierce, soit le type quotidien.

Dans le type tierce, le plus communément observé, on constate l'apparition de grands clochers thermiques, aux environs de 40/41°, suivis de chute à 37°, voire au-dessous, avec absence de fièvre le lendemain et ré-ascension brusque le jour suivant.

Dans le type quotidien, plus rare, on observe tantôt les mêmes clochers se reproduisant chaque jour, tantôt des courbes anormales, que seules les données étiologiques et les résultats des examens microscopiques rattachent à leur véritable cause (voir observ. Did. n° 1).

Dans l'ensemble, nous avons constaté que tous ces

accès présentent, tant dans leur date d'apparition que dans leur rythme et dans le degré de l'hyperthermie observée, un polymorphisme tel qu'il est impossible d'en faire une description unique.

A propos de l'évolution du paludisme expérimental, M. FRIBOURG-BLANC a bien insisté sur ce fait qu'on ne rencontre que tardivement l'hématozoaire dans le sang des sujets impaludés. La réaction thermique précède toujours l'apparition en milieu sanguin du germe inoculé, celle-ci ne s'effectuant que vers le 4^e accès environ.

Enfin, on a parfois parlé d'une contamination possible de l'entourage de l'impaludé, lors de ces accès fébriles, au moment de la pullulation des hématozoaires. Il ne semble pas que le danger soit bien grand. Cependant, pour plus de sûreté, on pourra recommander de mettre les malades à l'abri des moustiques, tant qu'ils n'auront pas été traités par la quinine.

Réactions de l'organisme. — Les réactions de l'organisme au cours des accès fébriles ne présentent généralement aucun caractère de gravité.

Il est banal de constater de l'hépatomégalie, et une splénomégalie discrète.

Mais CLAUDE et TARGOWLA ont montré que, même dans les formes favorables, on peut rencontrer un syndrome d'insuffisance hépato-rénale, se traduisant cliniquement par du subictère, de l'oligurie, une albuminurie légère et de l'urobilinurie. Ce fait est important à remarquer, car il souligne la nécessité de soustraire au bénéfice de l'impaludation les sujets dont le foie et les reins sont adultérés. L'expérience a prouvé, en effet, que chez eux, il fallait

toujours redouter l'apparition d'une insuffisance hépatorénale mortelle.

Après la cessation des accès thermiques, il est fréquent de constater de l'amaigrissement, de l'asthénie et un certain degré d'anémie. Mais tous ces phénomènes rétrocedent rapidement.

Traitement à faire subir aux malades impaludés. — Pour permettre à l'organisme de résister dans les meilleures conditions possibles à l'infection expérimentale, il est bon de suivre les prescriptions suivantes :

Avant l'impaludation, après avoir établi un bilan précis de l'état physique et général de son sujet, il faudra veiller à ce qu'il reçoive une alimentation substantielle. Il faudra, en outre, lui recommander le repos et au besoin même, il y aurait intérêt à le soumettre à une cure au cacodylate de soude (à raison de 10 cgr. par jour, pendant 15 jours).

Au cours de l'accès :

Surveiller de très près son évolution.

Faire une courbe de la température et du pouls, non seulement en y portant les chiffres relevés matin et soir, mais plutôt ceux que l'on aura obtenus toutes les 4 heures. Par ce procédé de la courbe des 4 heures, on contrôle l'évolution des accès d'une manière continue et on évite de laisser échapper les accès nocturnes.

Faire la courbe des urines des 24 heures.

Surveiller le foie, le rein, le cœur.

Pour favoriser la diurèse, on prescrira des boissons abondantes.

Pour soutenir le cœur, on fera chaque matin et chaque soir, une injection de 5 c/m³ d'huile camphrée étherée au 1/10^e et même ; on pourra même associer l'adrénaline à ce traitement.

Pour parer aux accidents hépatiques, on prescrira le calomel à petites doses, soit 5 cgr. à jeun pendant 7 jours, surtout si l'on note l'apparition d'un certain degré de subictère.

Comment juguler les accès thermiques. — L'extinction spontanée des accès fébriles est rare, et il faut interrompre le paludisme expérimental après un nombre de clochers thermiques variable suivant le mode de réaction de l'organisme, qu'il faudra toujours observer attentivement.

D'ordinaire, on laisse se produire de 8 à 12 accès. Il serait, la plupart du temps, dangereux de laisser évoluer le paludisme inoculé au-delà de ces limites. Chez les tabétiques affaiblis, on aurait même intérêt, comme le fait remarquer M. SCHAEFFER, à morceller le traitement. On laisse, par exemple, après une première inoculation, se succéder 3 à 4 accès thermiques que l'on jugule et que l'on fait suivre à quelques jours de distance d'un traitement spécifique. Quelques semaines après, on pratique une nouvelle inoculation de la malaria et l'on procède ainsi par cures morcellées successives, jusqu'à ce qu'on atteigne le nombre désirable d'accès thermiques. Cette méthode semble offrir plus de garanties que la méthode habituelle ; elle présente, en outre, l'avantage de permettre au malade de supporter un plus grand nombre d'accès, ce qui accroît les effets du traitement. Malheureusement,

il semble, comme l'indique M. FRIBOURG-BLANC, qu'il se produit chez le sujet impaludé, après la première série d'accès, une sorte d'immunisation à l'égard de l'hématozoaire. Le malade réinjecté éteint de lui-même sa température et ne fait plus par la suite que des réactions atténuées, par conséquent moins efficaces.

Lorsqu'on a jugé à-propos d'interrompre l'évolution du paludisme inoculé, on administre la quinine. Celle-ci se donne par voie buccale, à la dose moyenne de 1 gr. à 1 gr. 50 pendant 3 ou 4 jours. Généralement ces doses suffisent et on assiste au lendemain de la première prise à une chute de la température aux environs de la normale (voir par exemple la courbe du malade Leq., obser. n° III). Dans les cas où il faudrait agir rapidement (insuffisance hépato-rénale, tension artérielle basse), on aurait recours à la solution injectable de quinine-uréthane, dont les effets sont plus rapides (voir observ. Did. n° 1).

Si des accès thermiques se reproduisaient par la suite, on les jugulerait aisément par de nouvelles doses de quinine. Mais, dans l'ensemble, ce paludisme provoqué se montre rapidement et complètement curable.

Association du traitement spécifique. — Il faudra toujours associer à la malariathérapie le traitement spécifique. Mais, celui-ci ne devra être entrepris que 15 à 20 jours après la cessation des accès thermiques.

Le procédé de choix est ici l'emploi combiné du quinio-bismuth et du biiodure de mercure.

On établira le traitement de la façon suivante :

12 injections de quinio-bismuth à raison de 2 à 3

injections par semaine, alternant avec 20 injections de biiodure de mercure, pratiquées dans les journées intercalaires.

La durée totale de cette médication sera donc de 32 jours.

Chez les malades supportant mal les injections intramusculaires, en particulier chez les tabétiques affaiblis et amaigris, on pourra remplacer la cure précédente par une série d'injections intraveineuses de cyanure de mercure (20 injections quotidiennes de 1 cgr. de cyanure).

Se méfier beaucoup du novarsenobenzol, susceptible dans certains cas de déclancher des accidents aigus, probablement liés à une réactivation de la syphilis (Observ. de Bri... n° 11).



Pathogénie. — Nombreuses sont les théories qui cherchent à expliquer l'action de la malariathérapie sur la syphilis nerveuse. Aucune à l'heure actuelle ne donne entièrement satisfaction. D'ailleurs, il est probable que le mécanisme intime des phénomènes est plus complexe que ne l'implique chacune des hypothèses faites sur ce sujet.

I. — On a d'abord pensé que l'action curative du paludisme expérimental était due à l'hyperthermie déterminée dans l'organisme par l'infection.

De nombreux faits semblent plaider en faveur de cette hypothèse :

1° Tout d'abord, on a constaté que les syphilitiques qui

ont contracté une maladie infectieuse fébrile quelconque (érysipèle, pneumonie, malaria), au cours des premières années consécutives à leur chancre, sont moins souvent atteints de manifestations de syphilis nerveuse que les autres. Les statistiques rapportées à ce sujet par MATTAUSCHEK et PILCZ sont convaincantes. Néanmoins, il serait dangereux de généraliser les résultats obtenus.

2° On a invoqué aussi ce fait que la syphilis nerveuse est rare dans les pays où le paludisme est fréquent et endémique.

3° NEISSER et ZEILLER rapportent, d'autre part, cette expérience: « les singes atteints d'affections septiques fébriles sont difficiles ou réfractaires à l'inoculation spirochétique. S'ils ont été inoculés avant, avec succès, et meurent d'une fièvre septique occasionnelle, ils présentent des accidents d'inoculation pauvres en spirochètes ».

4° WEICH BROCHT et JAHNEL, d'un autre côté, ont montré que les spirochètes des chancres du lapin disparaissent à des températures de 42 ou 43°, provoquées à plusieurs reprises chez ces animaux en les plaçant dans des étuves à 41°.

5° Enfin, l'examen à l'ultramicroscope des spirochètes soumis à la température de 40° montre chez ces derniers des mouvements très ralentis.

Il y a donc une action incontestable de l'hyperthermie sur les spirochètes. Mais elle ne suffit pas à expliquer l'ensemble des faits et on oppose à la théorie les arguments suivants :

1° On remarque bien souvent en clinique que l'amélioration obtenue par la malariathérapie n'est pas propor-

tionnelle au degré de température provoqué (voir les observations suivantes).

2° Les injections de nucléinate de soude, qui provoquent des accès thermiques comparables à ceux de la malaria expérimentale, ne sont pas suivies de succès thérapeutiques équivalents à ceux qui sont obtenus par cette dernière méthode.

II. — D'autres auteurs ont proposé comme explication l'action de la leucocytose déclanchée par l'infection. Il se produirait une véritable phagocytose des tréponèmes par les globules blancs multipliés.

Mais on a constaté des rémissions de la syphilis nerveuse chez des sujets ayant contracté une typhoïde intercurrente, malgré la leucopénie observée au cours de cette affection.

D'autre part, les injections de térébenthine n'ont aucune influence notable sur la syphilis nerveuse, malgré leur action leucogène.

III. — Une troisième hypothèse a été formulée par KIRSCHBAUM et PLAUT, qui ont invoqué l'action défensive des anticorps.

Pour ces auteurs, l'inoculation de la malaria déterminerait dans l'organisme la formation d'anticorps qui agiraient non seulement sur l'hématozoaire, mais aussi sur le tréponème. Il n'y aurait là, pour MILIAN, qu'un cas particulier de ce qu'il a décrit sous le nom « d'hétérothérapie ».

IV. — BRATZ et SCHULZE se basant sur des examens histologiques, estiment que les hématozoaires ont tendance à se localiser dans les capillaires du cerveau, modifiant

ainsi leur calibre, ce qui aurait pour effet de favoriser le passage dans les centres nerveux des anticorps développés dans le sang du sujet.

V. — Pour certains neurologistes, la malariathérapie déterminerait une sorte de mordantage favorisant l'action du traitement spécifique sur le tréponème.

Cette hypothèse expliquerait bien ce fait, que l'on obtient des résultats thérapeutiques bien supérieurs par l'association de ces deux traitements que par leur application séparée.

VI. — Enfin, on a invoqué une sorte d'antagonisme spécifique, entre l'hématozoaire et le tréponème, antagonisme semblable à celui qui existe entre le *B. pyocyaneus* et la bactérie charbonneuse.

Nous concluerons donc en disant qu'aucune des explications pathogéniques proposées ne paraît avoir de valeur absolue, et que l'on se trouve encore dans le domaine des hypothèses.

Toutefois l'action de la malariathérapie sur la syphilis nerveuse est incontestable, et ceci s'explique par ce fait qu'à côté des lésions de sclérose qui sont fixes, définitives et incurables, il existe des phénomènes inflammatoires sur lesquels le paludisme inoculé agit activement. Et, s'il est très probable que la malariathérapie ne présente aucune spécificité à l'égard du tréponème, le choc qu'elle détermine n'en est pas moins le plus maniable et le plus efficace.

OBSERVATIONS INÉDITES

OBSERVATION I

DID... Marcel, 36 ans.

Ce malade entre à l'hôpital militaire du Val de Grâce le 7 juin 1925, pour crises gastriques du tabès.

Le début des accidents remonte au printemps de 1923, où il accusa des douleurs vives, avec vomissements survenant le matin à jeun. Le Wassermann était positif (+ + + +).

Pas de douleurs fulgurantes, ni de douleurs en ceinture.

Pas de crises vésicales, ni de troubles oculaires.

Chancre génital en 1912, traité par 20 injections d'arsénobenzol.

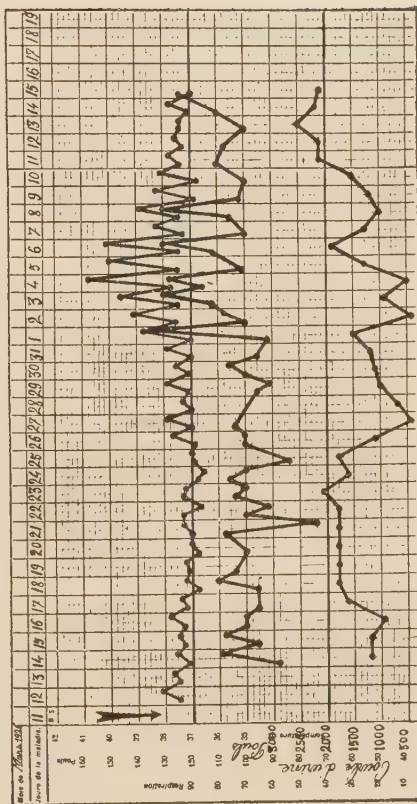
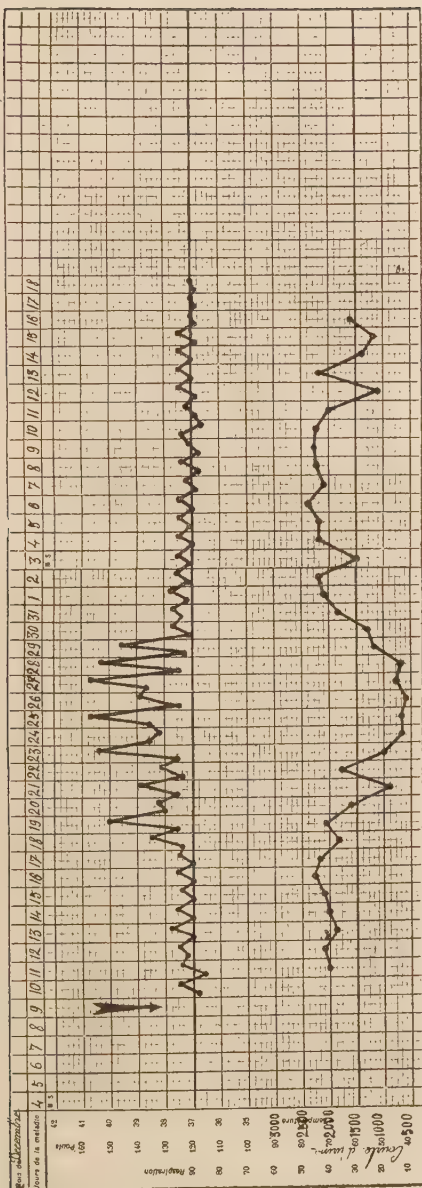
Réaction de Wassermann négative depuis cette date.

Aucun traitement jusqu'en 1920 où est faite une série de piqûres de novarsénobenzol.

En 1923, traitement à l'arsénobenzol et au muthanol.

En 1916, le malade est évacué du front pour bronchite suspecte et laryngite chronique avec amaigrissement.

Etat actuel. — Sujet dont l'état général est encore relativement bien conservé, qui présente des crises gastriques très douloureuses et prolongées durant entre 5 et 6 jours, avec vomissements rendant toute alimentation impossible,



accompagnées et suivies de douleurs thoraciques à caractère de constriction.

Il se plaint également de douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs et supérieurs.

Examen du système nerveux. — Motilité volontaire et force musculaire entièrement conservées. Le malade talonne légèrement en marchant. Pas de titubation au demi-tour. Signe de Romberg positif. Signe de Romberg sensibilisé : nettement positif.

Réflexes tendineux. — Aux membres inférieurs : rotuliens, achilléens et adducteurs abolis ; tricipitaux faibles.

Aux membres supérieurs : cubito-pronateur et stylo-radiaux diminués.

Réflexes cutanés. — Abdominaux, crémastériens, cutanés plantaires : normaux.

Sensibilité. — Superficielle : normale à tous les modes. Musculaire, osseuse : normales.

Pas de perte de la notion de position des membres.

Pas d'incoordination avec les tests habituels.

Vue : normale. Fond d'œil normal.

Réflexe à la lumière presque aboli, réflexe à l'accommodation conservé.

Inégalité pupillaire au profit de la gauche.

Rien aux nerfs craniens.

Audition diminuée du côté droit à la suite d'une otite moyenne suppurée ancienne.

Examen des autres appareils. — Cœur : bruits normaux. Tension artérielle : 12-9 $\frac{1}{2}$.

Poumons : Augmentation légère des vibrations dans la région sous-claviculaire droite avec expiration prolongée sans bruits surajoutés.

La radioscopie pulmonaire pratiquée en 1924 a montré « une diminution de la perméabilité de la moitié supérieure du poumon droit avec quelques marbrures. Image normale par ailleurs ».

L'examen du rhino-pharynx montre une rhino-pharyngite

chronique avec laryngo-trachéite descendante. Pas de paralysie laryngée.

Ponction lombaire. — Liquide céphalo rachidien avec :

albumine : 0,24

sucres : 0,71

lymphocytose : normale

Wassermann : négatif.

En résumé : Tabès essentiellement caractérisé par la fréquence, la durée et l'intensité de ses crises gastriques. Ce syndrome est accompagné d'une démarche ataxique, de douleurs fulgurantes, d'un Romberg et d'un Argyll positifs, d'une abolition des reflexes tendineux qui viennent confirmer le diagnostic.

Depuis son entrée à l'hôpital (7 juin 1925) jusqu'au mois de décembre 25, les crises gastriques se renouvellent très fréquemment avec un rythme de deux crises par mois au minimum (le malade en a eu jusqu'à 4 au cours des mois d'octobre et de novembre). Ces crises se montrent très longues. Il en fait une le 30 novembre qui dure 9 jours (jusqu'au 8 décembre). Elle se montre particulièrement violente et plonge le malade dans un état d'abattement extrême.

On se décide à lui faire, le 9 décembre, une injection de sang paludéen.

Après une incubation d'une durée de 8 jours suivie d'une très courte période d'invasion, le malade fait, le 19 décembre, son premier accès franc. Les accès se succèdent régulièrement sur le type tierce du 19 au 30 décembre 1925.

A cette date le malade a fait en tout 6 accès francs.

Entre temps, ayant constaté une tension artérielle assez basse (9×7), on entreprend une cure d'huile éthéro-camphrée au 1/10^e et on décide l'interruption rapide de la série des accès.

Le malade reçoit, le 28, 29 et 30 décembre, une injection quotidienne de 0,80 de quinine-urethane.

A la date du 15 janvier 1926, le malade n'a présenté aucune nouvelle crise gastrique. De plus, son état général s'est notablement amélioré.

Le 18 janvier, il fait une petite crise gastrique qui dure 38 heures et se montre d'une intensité très modérée.

Le 15 février, c'est-à-dire environ un mois après, nouvelle petite crise très légère qui ne dure que 12 heures, très facilement jugulée par 2 injections de pantopon.

On a fait néanmoins chez ce malade une nouvelle injection de 5 cent.³ de sang paludéen le 11 février 1926. La fièvre d'invasion débute le 25 et dure jusqu'au 1^{er} mars, date à laquelle on voit apparaître le premier clocher thermique à 38°8. A partir de cette date, on laisse évoluer 5 accès qui présentent le type quotidien et on les interrompt par la quinine. On fait suivre cet épisode d'un traitement spécifique (quinio-bismuth et biodure).

Depuis cette époque, l'état de Did... n'a cessé de s'améliorer. Il ne présente plus que quelques paroxysmes douloureux d'ailleurs rares et d'allure peu dramatique.

Il quitte le service de neuro-psychiatrie du Val-de-Grâce en octobre 1926 à destination de Lamalou.

OBSERVATION II

BRI... Paul, 61 ans.

La malariathérapie a été instituée chez ce malade pour un tabès essentiellement caractérisé par l'intensité de ses douleurs fulgurantes.

Dans les antécédents du malade, on trouve le paludisme contracté en 1898.

Le sujet ignore tout accident syphilitique, mais avoue une blennorragie en 1892 à l'âge de 26 ans.

Marié en 1901. Fille bien portante.

Femme en bonne santé. Pas de fausses couches.

C'est depuis 1898 que le malade a ressenti dans le membre inférieur droit des douleurs intenses, fulgurantes, à prédominance nocturne. Ces douleurs sont attribuées d'abord

au paludisme et traitées par les analgésiques et la quinine.

Ce n'est qu'en mars 1927 que le diagnostic de tabès est posé, des troubles de la démarche et de l'équilibre étant apparus depuis la fin de 1926.

Le malade est alors traité par le bismuth et le sulfarsénol (10 injections de quinby et 9 de sulfarsénol du 20 mars au 8 juin 1927).

Il est hospitalisé au Val-de-Grâce le 10 juin 1927.

A ce moment : On se trouve en présence d'un sujet très amaigri qui accuse des douleurs extrêmement violentes dans les régions intercostales et dans les membres inférieurs.

Hypoesthésie au tact et à la piqure, aux pieds et à la moitié inférieure des jambes.

Romberg positif. Marche talonnée, ataxique. Troubles de l'équilibre au demi-tour.

Abolition des réflexes rotuliens, achilléens et des adducteurs.

Conservation des réflexes médio-plantaire, olécranien, radial et cubito-pronateur (faible à droite).

Reflexes cutanés normaux.

Très légère inégalité pupillaire au profit de la gauche. Paresse à la lumière sans Argyll complet.

Troubles sphinctériens : mictions impérieuses alternant avec besoin de pousser.

Pas d'arthropathies.

Pas de crises gastriques.

Autres appareils. — Cœur normal.

Tension artérielle : 14-7 au Vaquez.

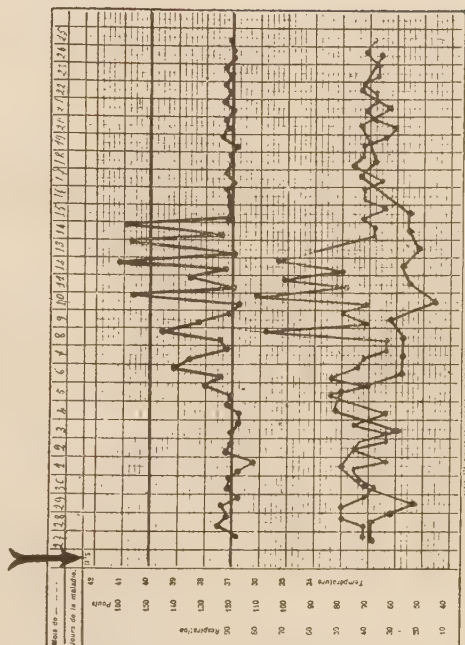
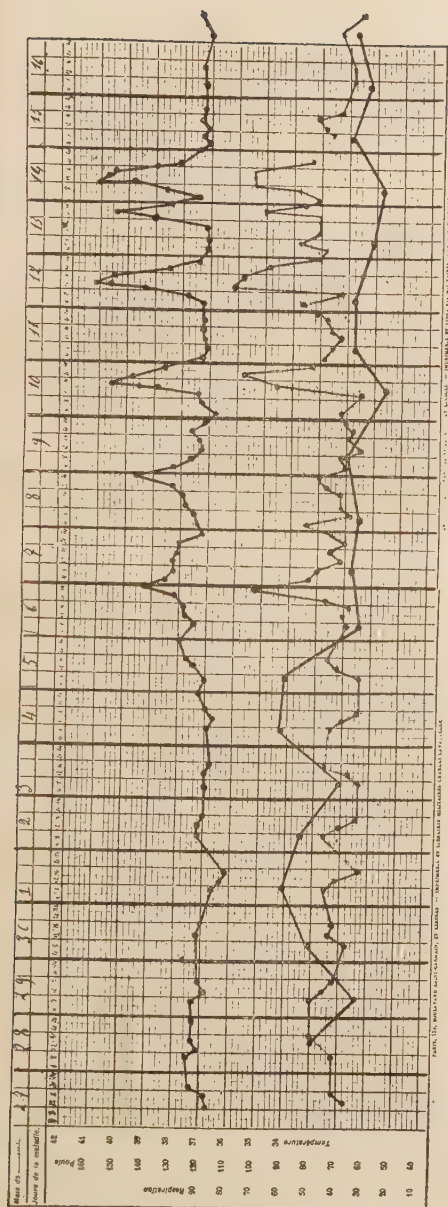
Poumons normaux.

D'autre part : Pas de troubles psychiques. Mémoire conservée. Ecriture normale.

Légère dysarthrie mais qui serait congénitale aux dires du malade.

Examen du sang. — Réaction de B. Wassermann : positive moyenne ; de Jacobsthal : positive forte ; de Hecht : positive moyenne.

Planche n° 2.



Observation Point

Urée sanguine : 0,44.

Examen du liquide céphalo-rachidien. — Tension : 21 avant prélèvement, 7 après prélèvement, en position assise.

Lymphocytose : 4 lymphocytes par mm³ à la cellule.

Sucre : 0,55.

Albumine : 0,50.

B. Wassermann : positive très forte.

Examen des urines. — Urines normales.

Conclusions. — On se trouve donc en présence d'un tabès nettement caractérisé où prédominent les douleurs fulgurantes des membres inférieurs.

Le 26 juin, on se décide à impaluder ce malade.

Le 5 juillet marque le début de la fièvre d'invasion (incubation de 8 jours).

Accès tierces les 6, 8, 10, 12 et 14 juillet.

Mais le malade présente à partir du 13 au soir des vomissements, du subictère et demeure fébrile pendant toute la journée du 14.

On se décide donc le 14 à mettre fin à ces accès par l'administration quotidienne de 1 gr. 50 de quinine les 14, 15, 16 juillet. Le lendemain de la première prise de ce médicament, soit le 15, le malade revient à une température normale.

Entre temps, du 10 au 16 juillet, on avait prescrit au malade une cure de calomel (5 cgrs par jour) associée à l'adrénaline.

Le 2 août, on trouve un malade très amélioré par le traitement suivi : *il n'a plus de grandes crises douloureuses.*

Il est soumis à ce moment à un traitement arsénical (novar), qu'il supporte bien.

Le subictère signalé au cours de l'accès a disparu.

Le malade présente encore de temps en temps quelques douleurs névralgiques très supportables au niveau des talons, douleurs qui cèdent d'ailleurs facilement à un ou deux cachets d'aspirine.

Amélioration de l'état général très nette.

Le malade quitte l'hôpital du Val de Grâce le 13 août 1927.

Nota. — Ce malade a été hospitalisé à nouveau le 23 août pour accidents d'ataxie aiguë avec incoordination motrice totale et impossibilité absolue de la marche, survenue à la suite d'une piqûre de 0,45 de novar. (Il avait reçu en tout 3,20 de ce médicament).

On interrompt le novar et on entreprend un traitement au quinio-bismuth.

Le 30 août, amélioration nette. Les troubles ataxiques sont très diminués au point que le malade peut marcher et même se promener sans canne. Il ne présente plus qu'un léger degré de talonnement prédominant à gauche et un peu d'hésitation au demi-tour.

Les douleurs sont toujours très nettement atténuées et le malade ne se plaint plus que de quelques douleurs en ceinture, d'ailleurs très supportables.

Ces accidents d'ataxie aiguë survenus le 23 août relèvent probablement d'une poussée congestive déclanchée par l'injection de novarsénobenzol.

OBSERVATION III

LEQ.... Camille, 42 ans.

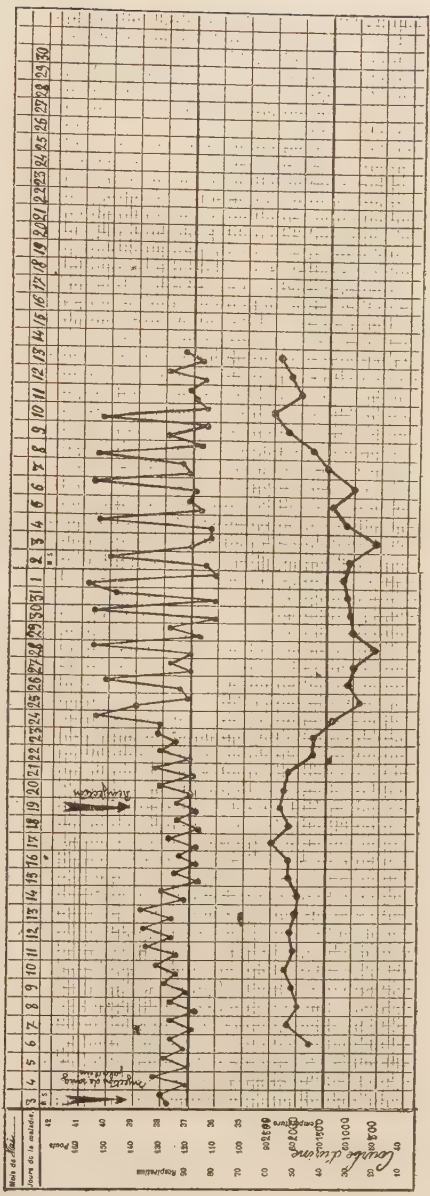
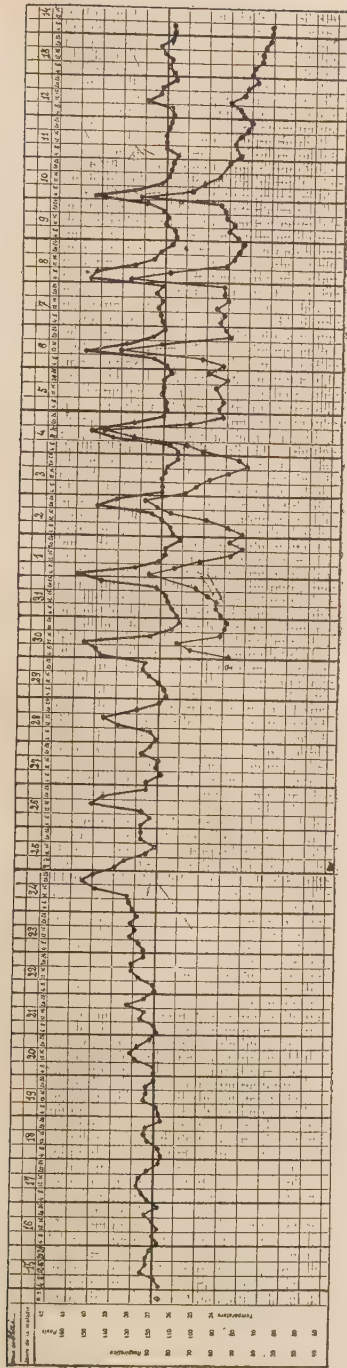
Pas d'antécédents héréditaires dignes d'être signalés.

Marié, père de trois enfants bien portants. Sa femme est en bonne santé et n'a jamais fait de fausses-couches.

Il dit n'avoir jamais eu dans son enfance et son adolescence que des indispositions sans gravité.

Il nie en particulier tout accident vénérien.

Dirigé le 20 avril de l'hôpital militaire de Versailles sur le service de neuro-psychiatrie du Val de Grâce, le malade à son arrivée avoue présenter une démarche anormale, mais ne se rend pas compte de la gravité de son état. Il ne comprend pas pourquoi on l'a amené à l'hôpital et dit entre autres « qu'il n'y a que ses jambes qui ne vont pas





tout à fait bien, que ce n'est là qu'une affaire de quelques jours, qui disparaîtra vite après quelques massages ».

En fait, les premiers symptômes sont apparus en novembre 1925 sous forme de fourmillements et de secousses musculaires au niveau des mains.

Il ne s'était d'ailleurs pas soucié de ces légers troubles et ce n'est qu'en fin février 1926 qu'il consulta un médecin, à cause d'une sensation de fatigue générale et de troubles de la marche.

Hospitalisé le 15 mars à Versailles, il entre le 20 avril 1926 au Val de Grâce.

A ce moment on constate : un état d'amaigrissement notable. — Des secousses fibrillaires des muscles prédominant aux membres inférieurs. — Une hypotonie musculaire très marquée au niveau de ces membres. — De gros troubles de l'équilibre statique et cinétique. — Une démarche talonnée et titubante. — Perte de l'équilibre au demi-tour.

Incoordination des mouvements très nette aux membres inférieurs, moins marquée aux membres supérieurs.

Abolition de tous les réflexes ostéo-tendineux aux deux membres inférieurs. Ces réflexes sont très faibles aux membres supérieurs.

Réflexe cutané plantaire en flexion des deux côtés.

Crémastériens et abdominaux vifs.

Pas de troubles de la sensibilité subjective en dehors des fourmillements des mains. En particulier, pas de douleurs fulgurantes.

Jamais de crises gastriques.

Sensibilité objective normale à tous les modes.

Sens musculaire et des attitudes conservés.

Articulations saines.

Pas de lésions osseuses.

Pas de troubles sphinctériens ni laryngés.

Légère inégalité pupillaire au profit de la gauche ; réaction à la lumière conservée mais paresseuse surtout à droite ; Accommodation normale. — Kérato-conjonctivite discrète de

l'œil droit. — Pas d'atrophie papillaire. — Vision : 1 de chaque œil.

D'autre part : léger tremblement des doigts, des muscles faciaux et de la langue. — Ecriture très irrégulière, lettres déformées et tremblées. — Parole nettement dysarthrique, surtout aux mots d'épreuve. — Dysmnésie, grosses erreurs de calcul. — Euphorie niaise, contentement de tout, familiarité. — Pas d'idées délirantes : pas de tendances mégalo-manes en particulier.

Autres appareils : normaux.

A noter seulement une tachycardie intermittente, cœur normal. Tension au Vaquez : 12-8.

Pas de troubles digestifs : foie et rate normaux.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Bordet-Wassermann sanguin : positif (+ + + +).

Ponction lombaire : liquide céphalo-rachidien clair.

Tension : 20 avant prélèvement ; 12 après prélèvement, en position assise.

Sucre : 0,20.

Albumine : 0,80.

Lymphocytose : 10 lymphocytes par mm³ à la cellule de Nageotte.

Bordet-Wassermann : (+ + + +).

Conclusions. — Tabès nettement caractérisé par la plupart des signes classiques avec méningo-encéphalite diffuse très probable, au début.

Le malade subit, à titre thérapeutique, le 3 mai, une injection de sang paludéen (*plasmodium vivax*).

Le 20 mai, apparition de la fièvre d'invasion. Et à partir du 24 mai, succession de dix grands accès fébriles réguliers du type tierce.

Au cours de ces accès fébriles, on voit la courbe des urines descendre notablement.

On se décide, à partir du 10 juin, à interrompre les accès par de la quinine et on donne au malade :

Le 10 juin : 1 gr. 50.

Le 11 et le 12 juin : 1 gr. de quinine.

On arrive ainsi parfaitement à juguler le paludisme inoculé.

On associe, à partir du 28 juin 1926, à cette thérapeutique par le paludisme, une médication spécifique au quiniobismuth et au biiodure suivant la méthode déjà énoncée.

Parti quelques jours pour une permission de convalescence, le sujet revient le 8 novembre 1926 au Val de Grâce. Son état s'est considérablement amélioré non seulement au point de vue intellectuel, mais aussi au point de vue des signes tabétiques. Sa démarche, tout en conservant son caractère talonnant, présente néanmoins une allure beaucoup moins ataxique qu'au mois de juin.

L'examen du système nerveux amène aux constatations suivantes :

Outre l'ataxie qui se montre atténuée, l'hypothonie musculaire paraît s'être nettement améliorée et on ne constate plus de secousses fibrillaires.

L'incoordination est moins marquée, mais persiste toutefois, très atténuée aux membres inférieurs.

Quant au signe de Romberg, il demeure positif.

Les réflexes tendineux sont toujours abolis aux membres inférieurs, très faibles aux membres supérieurs.

Réflexes cutanés sans changements.

Réactions oculaires : identiques.

L'inégalité pupillaire semble cependant moins nette.

Le tremblement persiste atténué surtout à gauche. Rien à la langue.

La parole est toujours dysarthrique par moments et les tests habituels sont positifs.

Mais la dysmnésie paraît nettement améliorée : si les faits qui ont précédé son traitement sont toujours flous, il se rappelle, au contraire, bien tout ce qui s'est passé depuis cette époque (juin 1926).

Pas d'idées délirantes actuelles. A noter une certaine satisfaction. Ecriture très améliorée.

Conclusions. — Tabès amélioré par la plasmodiothérapie associée au traitement spécifique, en ce qui concerne l'ataxie, l'hypotonie musculaire et les phénomènes d'incoordination.

D'un autre côté, symptômes de méningo-encéphalite diffuse actuellement très améliorés par le même traitement.

OBSERVATION IV

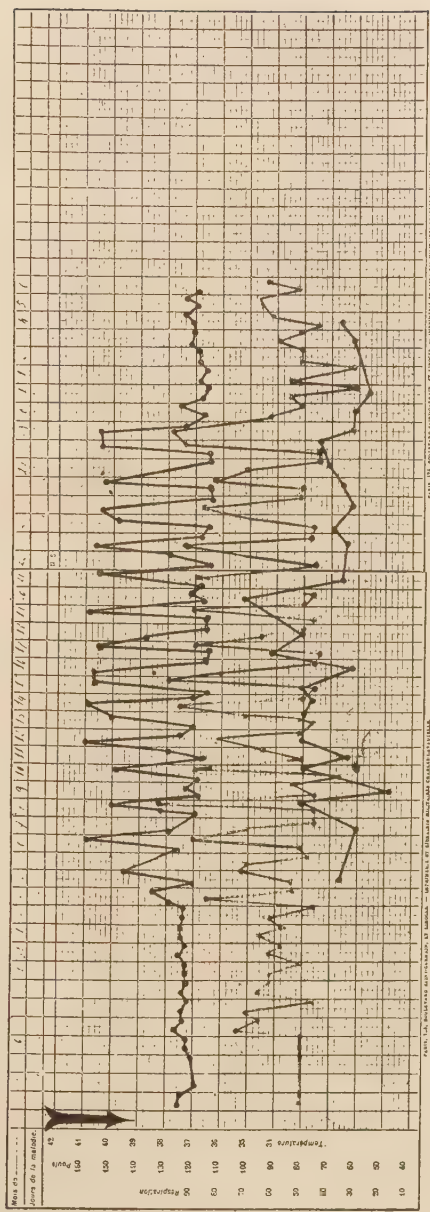
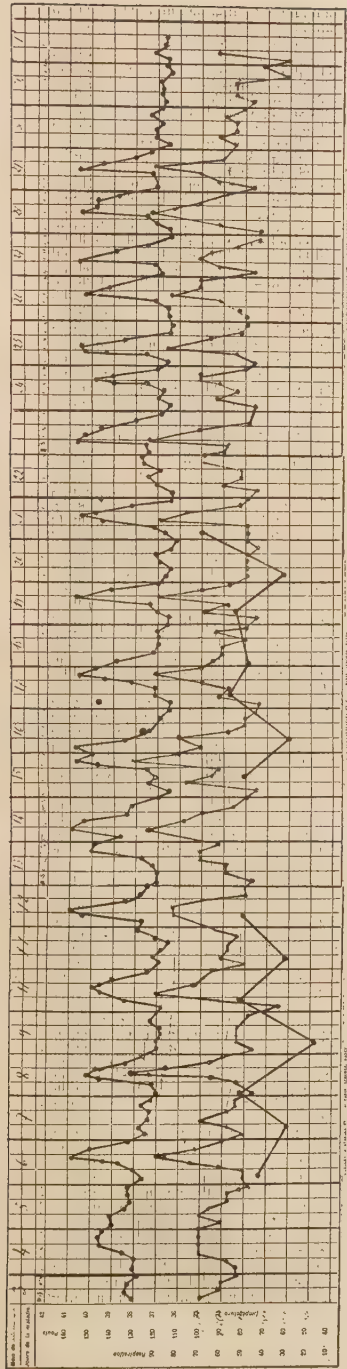
MAR....

Au cours de l'année dernière, ce malade aurait attiré l'attention de ses chefs pour la négligence qu'il apportait à l'exécution de son service et pour une déficience professionnelle notable. C'est ce qui a déterminé son hospitalisation à N... en fin avril 1927, puis au Val de Grâce.

Dans les antécédents personnels du malade on trouve un chancre syphilitique en 1912, traité au début par les arsénobenzols, puis, dans la suite, par quelques piqûres de mercure au cours de la guerre. D'autre part, le malade raconte qu'en mars 1927, il fit une chute à la suite de laquelle il aurait présenté, sans douleur, des manifestations légères d'hydarthrose du genou gauche. Un mois plus tard, manquant une marche d'escalier, il aurait eu au niveau de la même articulation une volumineuse hydarthrose non douloureuse. Il aurait pu continuer son service malgré ces accidents.

Il est marié. Sa femme n'a jamais fait de fausse-couche. Elle a eu deux enfants dont un a succombé il y a un an et demi, fort vraisemblablement à la suite d'une méningite. L'autre enfant serait actuellement bien portant.

Examen du malade. — Le malade se présente avec un aspect fatigué et son obnubilation intellectuelle se manifeste dès le premier contact. La mémoire se montre très déficiente, surtout en ce qui concerne les faits anciens. L'attention se fatigue très rapidement, l'activité intellectuelle est



réduite et le raisonnement pauvre. On note du puérilisme et une certaine euphorie : il ne se soucie que fort peu des motifs qui ont déterminé son admission au Val de Grâce et sa tranquillité n'en est pas troublée.

Les souvenirs scientifiques et la documentation professionnelle de Mar... paraissent actuellement nettement déficitaires.

Toutefois, l'affectivité est conservée. Aucun trouble du caractère. Pas d'idées délirantes.

Examen somatique. — La station debout, les yeux ouverts, est facilement maintenue. Les yeux fermés, on obtient des oscillations nettes.

Le signe de Romberg est positif.

On constate, dans la position debout, une déformation accentuée du membre inférieur gauche, incurvé en dedans par subluxation de l'articulation du genou qui est volumineuse, tendue et non douloureuse. Il existe un choc rotulien net ; les épiphyses fémorales et tibiales sont élargies. Dans la position couchée, on note une véritable dislocation de l'articulation, avec mouvements de latéralité très étendus.

La marche s'exécute avec claudication légère, sans douleur, et dans des conditions en somme satisfaisantes, si l'on considère les désordres articulaires signalés.

La mobilité est normale partout. La force musculaire est conservée, avec diminution toutefois au membre inférieur gauche. La lésion articulaire du genou suffit, d'ailleurs, à expliquer ce phénomène.

Les réflexes tendineux, rotuliens, achilléens et médio-plantaires sont abolis des deux côtés.

Les réflexes ostéo-périostés des membres supérieurs sont tous conservés et vifs.

Les réflexes cutanés plantaires se font en flexion des deux côtés.

La sensibilité objective est très diminuée à la piqûre au niveau des deux membres inférieurs. La sensibilité au tact et à la température est conservée.

Les sensibilités musculaires et osseuses sont normales.

Il n'y a pas d'incoordination des membres supérieurs. Au membre inférieur droit, dans le test habituel du talon sur le genou, le malade plane légèrement. Du côté gauche, les recherches sont faussées par la lésion articulaire du genou.

Il n'existe aucun trouble cerebelleux.

Pupilles en myosis avec inégalité pupillaire au profit de la droite.

Réflexe à la lumière à peine ébauché des deux côtés.

Réflexe à l'accommodation conservé des deux côtés.

Mobilité oculaire normale.

Les autres paires craniennes sont normales.

Il existe un tremblement de la langue très net.

Le malade présente, en outre, un certain degré de dysarthrie et quelques troubles, peu marqués d'ailleurs, du côté de l'écriture.

Liquide céphalo-rachidien. — Wassermann : + + + +.

Albumine : 0,50.

Lymphocytose : 5,2 par mm³ à la cellule de Nageotte.

Examen des autres appareils. — Cœur : rythme régulier ; bruits normaux, avec toutefois clangor du 2^e bruit.

Tension artérielle : 16 $\frac{1}{2}$ × 9 au Vaquez.

Tous les autres appareils sont normaux.

Sang : rien de particulier ; urée sanguine : 0,26.

La réaction de Wassermann sanguine est négative.

Radiographie du genou. — Elle montre une subluxation du tibia, avec condensation générale des segments articulaires. Les contours latéraux des apophyses fémorales et tibiales présentent des productions osseuses d'aspect contonneux.

Conclusion. — L'étude de tous ces troubles que nous venons d'énumérer nous montre que Mar... est atteint d'un tabès essentiellement caractérisé par l'abolition des reflexes rotuliens et achilléens, un Romberg positif, une ébauche d'incoordination au membre inférieur droit, une certaine hypoesthésie à la douleur des deux membres inférieurs. Enfin il faut voir dans ses accidents articulaires du genou

gauche, une arthropathie tabétique qui vient compléter le tableau clinique.

Un certain degré de méningo-encéphalite s'associe à ce syndrome tabétique.

Il a été décidé de tenter chez ce malade un traitement par la malaria expérimentale.

A cet effet, on lui inocule du sang paludéen le 22 juillet 1927.

Le 2 août, début de la période d'invasion.

Accès franc à 41° le 6 août

On laisse évoluer 13 accès francs à 40° et au-dessus.

A partir du 29 août, on coupe la série des accès par la quinine qui est administrée pendant 3 jours consécutifs.

Dès le 30 août, la température est revenue à la normale.

On institue par la suite un traitement spécifique.

Le malade examiné quelques jours après, n'a pas semblé bénéficier du traitement qu'on lui a fait subir. Aucune amélioration sensible de son état psychique, aucune rétrocession appréciable de son tabès.

Toutefois, on observe une certaine diminution de l'hydarthrose dans son genou gauche, qui se montre moins volumineux qu'auparavant.

Néanmoins, mise à part cette légère atténuation des troubles articulaires, il nous faut considérer ce cas comme un échec de la méthode. Et cet échec doit fort probablement être mis sur le compte de l'ancienneté de la syphilis et de la nature cicatricielle des lésions.

RÉSULTATS & DISCUSSION

Nous allons maintenant envisager successivement les diverses manifestations du tabès, et comparer les résultats que nous avons obtenus, à ceux qui ont été publiés par les auteurs allemands. La synthèse de leurs travaux a été faite par M. SCHAEFFER dans son récent article (*Presse Médicale*, 2 juillet 1927).

Troubles subjectifs du tabès. — Tout d'abord, nous allons étudier les modifications apportées aux troubles subjectifs du tabès, par la malariathérapie. Nous nous empressons de dire immédiatement que c'est sur ce terrain que les succès remportés ont été les plus remarquables.

Crises viscérales. — Ce sont les *crises gastriques* qui se sont montrées, de beaucoup, les plus sensibles à l'action du paludisme expérimental. Sur ce point, des statistiques éloquentes plaident en faveur de la méthode: sur 100 malades de cette catégorie traités, on observerait, en moyenne, 63 cas de guérison et 25 améliorations. Ce n'est pas, comme le fait remarquer M. SCHAEFFER, que l'on soit en droit d'attendre une véritable *restitutio ad inte-*

grum des organes lésés et de leur fonction ; ici, comme partout ailleurs, tout ce que l'on peut demander, c'est la suppression, ou tout au moins, une atténuation aussi accentuée que possible des troubles subjectifs, avec amélioration concomitante des réactions humores.

Entre autres, HOFF et KAUDERS ont obtenu dans leurs expériences personnelles les résultats suivants :

Dans 2 cas, une amélioration notable.

Dans 5 cas, une amélioration durable.

Dans 3 cas, l'absence de toute crise depuis 2 ans.

Un seul insuccès.

En particulier, ils apportent l'observation d'un malade dont les crises qui duraient depuis 15 ans, se sont vues immédiatement jugulées par la malariathérapie, et ne se sont plus renouvelées depuis 1 an et demi.

Au Val de Grâce, nous avons eu l'occasion d'inoculer l'hématozoaire à un malade du service de neuro-psychiâtrie, atteint d'un tabès essentiellement caractérisé par l'intensité de ses crises gastriques (voir observ. Did..., n° 1). Les résultats se sont montrés des plus intéressants. Le sujet présentait avant le traitement des crises très violentes, très longues (jusqu'à 9 jours) et très fréquentes (2 en moyenne par mois, et jusqu'à 4 au cours des mois d'octobre et de novembre 1925). On lui inocule à deux reprises du sang de paludéen et l'on fait après la série des accès thermiques, un traitement spécifique. Le malade voit rapidement ses crises s'atténuer dans des proportions considérables. Elles diminuent à la fois en nombre, en durée et en intensité, pour s'éteindre, après la seconde inoculation.

Nous rapprocherons ces résultats de ceux qui ont été obtenus par HOFF et KAUDERS, dans un cas de *crises laryngées*. Les crises cédèrent rapidement sous l'influence de la malariathérapie. Réapparues au bout d'un an, le même traitement appliqué une deuxième fois enraya à nouveau leur succession.

Douleurs fulgurantes. — Les douleurs fulgurantes se montrent aussi heureusement influencées par la malariathérapie. Les statistiques nous apportent actuellement une moyenne de 39 % de guérisons avec disparition intégrale de ces paroxysmes douloureux, et 50 % d'améliorations où l'on note une atténuation plus ou moins considérable de ces phénomènes, tant dans leur fréquence que dans leur intensité.

Nous rappellerons le succès que nous avons obtenu à ce point de vue chez notre malade Bri... (observation n° II). Ce malade, malgré le retard apporté à son traitement, a largement bénéficié de la malariathérapie, et depuis son impaludation, ne présente plus que quelques phénomènes douloureux, d'ailleurs peu fréquents et très supportables.

Donc, il est indiscutable que les troubles subjectifs du tabès sont très améliorés par la méthode. Il est d'ailleurs difficile d'indiquer la pathogénie des heureux résultats obtenus. Fort probablement, le paludisme inoculé agit en luttant contre le processus inflammatoire qui siège au niveau des ganglions du sympathique et des racines postérieures de la moelle.

Troubles objectifs. — Ici, les résultats se montrent moins brillants et d'ailleurs beaucoup plus inconstants. Cependant quelques améliorations ont été signalées.

Ataxie. — Elle mérite d'être étudiée en premier lieu, pour son importance dans la symptomatologie du tabès.

Les statistiques faites jusqu'à présent nous apportent les chiffres suivants :

Dans les formes légères de l'ataxie, on note :

27 % de guérisons,

46 % d'améliorations,

soit un total de 73 % de succès complets ou relatifs.

Dans les formes graves :

aucun cas de guérison,

et seulement 38 % d'améliorations.

Nous voyons donc que sur ce point, les résultats sont moins nets que dans le domaine des troubles subjectifs. A l'encontre de ce que l'on observait ici, les cas de guérison absolue sont rares dans l'ataxie.

Cependant, HOFF et KAUDERS racontent l'histoire d'un malade atteint d'ataxie progressive, avec douleurs lancinantes, évoluant depuis 2 ans. La malariathérapie appliquée chez lui fit rétrocéder si complètement l'ataxie et les douleurs, que le malade, deux ans après, pouvait reprendre son service.

Mais de tels succès, il faut bien le dire, sont tout à fait exceptionnels.

Nous ferons à propos de l'hypotonie musculaire et de l'incoordination des mouvements, des remarques analogues à celles que nous avons formulées pour l'ataxie.

C'est probablement comme conséquence de la réapparition du tonus musculaire, que l'on observe une amélioration des troubles sphinctériens chez les malades traités (6 cas sur les 23 tabès traités par BERING).

Nous avons eu l'occasion d'essayer la malariathérapie chez un ataxique hospitalisé au Val de Grâce (voir observ. Leq... n^o III). Chez ce sujet, on observait une hypotonie musculaire très marquée au niveau des membres inférieurs, de gros troubles de l'équilibre statique et dynamique, une démarche talonnée et titubante, et une incoordination très nette des mouvements.

L'inoculation du paludisme fut suivie d'heureux effets. Nous avons observé, à partir de ce moment chez Leq... une démarche moins ataxique, une hypotonie musculaire diminuée, et une incoordination moins accentuée.

Donc, dans ce cas, si le succès n'est pas absolu, il y a néanmoins une amélioration sensible des troubles objectifs présentés par le malade.

Troubles trophiques, arthropathies. — En général, les arthropathies ne sont guère améliorées par la malaria-thérapie. Toutefois, nous avons obtenu un succès relatif chez M. Mar... Ce malade a, en effet, présenté après le traitement une diminution notable de son hydarthrose du genou gauche, lequel s'est montré moins volumineux dans son ensemble. D'ailleurs c'est la seule amélioration que nous ayons obtenue chez ce sujet.

Sensibilité objective. — La sensibilité objective, contrairement à la sensibilité subjective, ne bénéficie que très peu de la malariathérapie.

La sensibilité profonde des os, des muscles et des tendons ne paraît aucunement modifiée. La sensibilité superficielle lorsqu'elle est atteinte, reste immuable. De même on n'observe pas, à la suite du traitement, de retour des sensibilités viscérales (testiculaires ou trachéales) lorsque celles-ci ont disparu.

Ici encore, HOFF et KAUDERS relatent cependant une observation où l'ataxie et les troubles de la sensibilité profonde subirent parallèlement une amélioration notable. Nous n'avons obtenu aucun succès semblable chez nos malades (voir Bri... observ. n° 11 et Mar... observ. n° IV).

Réflexes. — Mêmes conclusions à propos des réflexes tendineux. Les mêmes auteurs ont enregistré toutefois la réapparition d'un réflexe achilléen aboli chez un malade, et chez un autre, le retour à la normale d'un rotulien diminué. BERING, de son côté, aurait noté quelques améliorations.

Nous n'avons noté aucun fait de ce genre dans nos observations.

Par contre, tous les auteurs sont d'accord à reconnaître la stabilité du signe d'Argyll en dépit du traitement institué.

Réactions humores. — Le syndrome humoral ne subit du fait de la malariathérapie que des modifications très peu accentuées. Et, d'ailleurs, lorsqu'on note des améliorations dans les formules humores, « elles ne sont pas obligatoirement superposables à l'évolution du syn-

drôme clinique », comme le fait remarquer M. PRUGNIAUD dans sa thèse.

Cependant, lorsqu'on étudie de près l'influence du traitement sur le liquide céphalo-rachidien, on peut observer, lorsque celui-ci a varié, une gradation à peu près constante entre les éléments modifiés.

Il semble que c'est la leucocytose et l'albuminose qui réagissent le mieux au paludisme inoculé. On voit assez fréquemment les formules cytologiques tendre vers la normale, et le taux de l'albumine globale s'abaisser. Quant à la réaction de BORDET-WASSERMANN, elle ne se montre guère négativée, même au cours des plus beaux succès cliniques. Cependant HOFF et KAUDERS ont observé deux cas où le Wassermann, de franchement positif est devenu moyennement positif dans le liquide.

Bien mieux, SCHERBER et ALBRECHT nous citent le cas d'un malade dont le liquide céphalo-rachidien positif, est redevenu normal à tous points de vue.

De son côté, le Wassermann du sang ne se montre que rarement influencé par la malariathérapie.

Les mêmes auteurs nous rapportent deux observations où la réaction a été franchement négativée en milieu sanguin. Ce sont là des faits exceptionnels.

Nous devons donc retenir de cet exposé que les formules humorales ne sont guère ramenées à la normale par la pyrétothérapie. Tout au plus les trouve-t-on améliorées. On se trouve ainsi conduits à une conclusion grosse d'importance : les malades demeurent en réalité des syphilitiques, et ceci explique la nécessité absolue de continuer chez eux un traitement spécifique.

Les phénomènes que nous avons énoncés, ont été régulièrement observés chez les malades impaludés dans le service.

Etat général. — Nous nous montrerons beaucoup plus optimistes sur ce point. La plupart des auteurs ont, en effet, observé une amélioration considérable de l'état général chez les malades impaludés. Ceux-ci reprennent des forces et leur poids s'accroît dans des proportions très notables. Certains vont même jusqu'à préconiser l'emploi de la malariathérapie chez les vieux tabétiques affaiblis et cachectiques, dans le seul espoir d'améliorer leur état général.

Sans aboutir à des conclusions aussi poussées, nous reconnaissons pleinement les heureux effets de la méthode à ce point de vue, en nous basant sur les résultats obtenus chez nos malades (voir les observations de Did.. n° I et Bri... n° II).



Maintenant que nous avons passé en revue les différentes manifestations du tabès, et examiné les effets de la malariathérapie sur chacune d'entre elles, il nous reste à envisager un certain nombre de problèmes que la méthode a récemment posés.

1°) Est-on en droit d'attendre des succès dans les formes chroniques et progressives de la maladie ?

2°) L'amélioration persiste-t-elle longtemps après le traitement ?

3°) Y aurait-il intérêt à pratiquer une malariathérapie préventive dans le tabès ?

I

Nous avons déjà eu, à plusieurs reprises l'occasion de soulever le premier de ces problèmes au cours de ce travail. Nous serons donc très brefs sur ce sujet. L'observation de M. Mar... est intéressante à ce point de vue. Elle nous montre le cas d'un vieux tabétique, à lésions anciennes et cicatricielles, sans élément inflammatoire apparent, qui n'a tiré qu'un profit très restreint et très partiel de la malariathérapie (petite amélioration articulaire). D'ailleurs HOFF et KAUDERS nous apportent à ce sujet des statistiques extrêmement convaincantes que nous nous permettons de reproduire dans cet ouvrage.

Dans les formes récentes de la maladie :

40 % d'améliorations allant jusqu'à la guérison totale.

50 % d'améliorations allant jusqu'à la guérison d'un signe isolé.

Dans les formes chroniques et progressives par contre :

31 % d'améliorations allant jusqu'à la guérison totale.

41 % d'améliorations allant jusqu'à la guérison d'un signe isolé.

Ces chiffres se montrent suffisamment éloquents par eux-mêmes. Nous avons d'ailleurs essayé dans cet exposé d'expliquer les faits qu'ils expriment.

II

Le recul du temps n'est pas encore suffisant pour apprécier la stabilité des résultats obtenus et on est en

droit de se demander si les améliorations sont durables ou au contraire seulement momentanées. Chez les malades que nous avons traités, nous avons étudié l'influence de la méthode peu de temps après l'impaludation et la cure spécifique associée.

Il serait intéressant de connaître l'évolution de leur tabès au bout de quelques années.

M. SCHAEFFER a un peu éclairé cette question en rapportant les observations de malades traités depuis plusieurs années et suivis depuis (les plus anciennes remontent à 4 ans).

Nous nous permettons encore ici de reproduire ses statistiques :

Dans 52 % des cas, l'état des malades continue à s'améliorer depuis la cessation du traitement.

Dans 36 % des cas, les résultats obtenus au début se sont fixés, sans modifications.

Dans 12 % des cas, l'évolution de l'affection a continué son cours. On peut d'ailleurs envisager ici une réinjection de sang paludéen.

Et si nous examinons de plus près la nature des cas relatés par M. SCHAEFFER, nous constatons que ce sont encore les crises gastriques du tabès qui présentent les améliorations les plus durables.

Il nous apparaît donc que la méthode nous donne dans l'ensemble des résultats sinon définitifs, tout au moins suffisamment durables pour que son emploi se trouve justifié.

III

Valeur préventive de la malariathérapie

Certains auteurs, comme SCHERBER et ALBRECHT, ont pensé à utiliser préventivement la malariathérapie, associée au traitement spécifique, dans le but d'empêcher l'évolution ultérieure d'un tabès ou d'une paralysie générale. Pour eux, il conviendrait d'appliquer cette méthode dès la fin de la première année de l'infection syphilitique, afin de stériliser le système nerveux central, dont l'atteinte est décelée par l'examen du liquide céphalo-rachidien. Il n'est pas impossible que l'on puisse obtenir de bons résultats par ce procédé, mais nous ne l'avons guère expérimenté au Val de Grâce et n'avons sur ce sujet aucune opinion personnelle.

CONCLUSIONS

I. — LA METHODE

1° On ne fera usage que de souches absolument pures de plasmodium vivax, à l'exclusion de toute autre. La souche ayant été préalablement choisie par des hémato-logistes compétents, sera continuellement vérifiée au cours de l'impaludation.

2° Avant l'inoculation, il faudra pratiquer un examen attentif de l'état organique de son sujet. On éliminera systématiquement tous les malades porteurs de lésions hépatiques, rénales ou cardiaques, ainsi que les tuberculeux. On évitera d'utiliser la méthode chez les vieillards et les cachectiques.

3° Toutes ces précautions étant prises, on pourra s'attendre à l'évolution d'un paludisme expérimental des plus bénins, avec réactions très modérées de l'organisme.

4° Il faudra continuellement surveiller ces réactions au cours des accès palustres, dresser la courbe thermique des 4 heures et la courbe des urines de la journée.

Pour permettre à l'organisme de résister dans les meil-

leures conditions possibles à l'infection expérimentale, il sera prudent de soutenir le cœur, le foie et les reins par une médication appropriée.

5° Le nombre des accès thermiques que l'on devra laisser évoluer devra toujours être fonction des réactions du sujet. Pratiquement, ne guère dépasser le total de 12 accès.

La méthode des cures morcellées, préconisée par M. SCHAEFFER, offre des avantages, mais il semble que les malades qui y sont soumis présentent bientôt une sorte d'immunisation à l'égard de l'hématozoaire.

6° Le paludisme inoculé est très rapidement et définitivement jugulé par de faibles doses de quinine.

7° Il faudra toujours associer le traitement spécifique à la malariathérapie. La médication de choix semble être la combinaison du quinby et du biiodure, instituée quelques jours après la cessation des accès thermiques.

II. — LES RESULTATS

1° Les rémissions sont précoces et surviennent en général un ou deux mois après le traitement.

2° Elles portent essentiellement sur les troubles subjectifs du tabès. Ce sont les crises gastriques qui bénéficient le plus largement de la malariathérapie. De leur côté, les douleurs fulgurantes se révèlent très sensibles à la méthode.

3° L'état général des malades se montre à peu près constamment amélioré par le paludisme expérimental. Le sujet reprend des forces et augmente de poids.

4° Sur les troubles objectifs du tabès, les succès sont beaucoup plus limités et variables suivant les cas.

L'ataxie, l'hypotonie musculaire et l'incoordination des mouvements se montrent en général améliorés. On note aussi la plupart du temps une rétrocession des arthropathies.

Par contre, sur les troubles de la sensibilité objective et sur les réflexes tendineux, l'action du traitement est rarement appréciable. Elle est nulle sur les troubles pupillaires.

5° Le syndrome humoral ne subit, du fait de la malariathérapie, que des modifications peu accentuées. Lorsqu'il y a une amélioration des formules humorales, elle porte surtout sur la leucocytose et sur l'albuminose. Quant au Wassermann, il est rarement négativé. Ceci prouve que les malades demeurent des syphilitiques chez qui le traitement spécifique devra être continué.

6° La malariathérapie agit beaucoup mieux sur les tabès récents, correspondants à des lésions essentiellement inflammatoires, que sur les vieux tabès fixés, où domine un processus scléreux et cicatriciel.

7° Quoique la méthode ne soit pas assez ancienne pour que l'on puisse apprécier la stabilité des résultats obtenus, il semble que jusqu'à présent la plupart des améliorations observées se montrent suffisamment persistantes pour justifier l'emploi de la méthode.

Il résulte de toutes ces considérations, que la malariathérapie ne devra pas être instituée systématiquement chez tous les tabétiques. Il faudra faire un choix judicieux des malades appelés à bénéficier de la méthode.

Celle-ci se trouve tout particulièrement indiquée chez les sujets souffrant de crises gastriques intenses et fréquentes, de douleurs fulgurantes intolérables ou d'ataxie marquée avec incoordination, tous ces troubles s'étant montrés rebelles à un traitement spécifique isolé. préalablement essayé.

Vu : *Le Doyen,*
ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse,*
H. CLAUDE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- A. ANTREAUME. — *Les nouveaux traitements de la paralysie générale au point de vue médico-légal, sanitaire et social.* (L'Encephale, n° 7, juillet-août 1925, page 500).
- E. ARTWINSKI (de Cracovie). — *Du traitement de la paralysie générale par le paludisme* (Polska gazeta lekarska, n° 51, 21 décembre 1924).
- BENKHELIL. — Thèse, Alger, 1926-27.
- BERING. — « *Die Infmalaria zur Behandlung des Tabes dorsalis* ». Münch med. Woch, n° 85, 1925.
- BRATZ et SCHULZE. — *Treatment of general paralysis.* (Journal of the American Association, 21 mars 1925).
- H. BUNKER et G. KIRBY. — *Treatment of general paralysis by inoculation with malaria* (Journal of the American medical Ass., 21 mars 1925).
- *The height and duration of fever in relation to the clinical outcome in the treatment of general*

- paresis with malaria* (Medical journal and Record, 1^{er} avril 1925, p. 413).
- H. CLAUDE et R. TARGOWLA. — *Sur le traitement de la paralysie générale par le paludisme expérimental et les antisypilitiques associés.* (Soc. med. des hop. de Paris, 22 mai 1925. Discussion de M. SÉZARY).
- *Le traitement de la paralysie générale. Méthodes et résultats.* (L'Encéphale, n° 7, juillet - août 1925).
- *Le traitement actuel de la paralysie générale.* (Le Monde Médical, 15 août 1925).
- *Le traitement de la paralysie générale par le paludisme expérimental.* (Annales de médecine, mars 1927).
- H. CLAUDE, TARGOWLA et ROBIN. — *Résultats de la malariathérapie dans 3 cas de paralysie générale.* (Société médicale des hôpitaux, 8 avril 1927).
- CROUZON, M^{lle} VOGT et DELAFONTAINE. — *Résultats de la malariathérapie dans la paralysie générale* (Soc. de neurologie, 6 janv. 27).
- F. DAINVILLE et LANÇON. — *Communication à la Société française de dermatologie et syphiligraphie* (Séance du 7 avril 27, bulletin n° 4).
- H.-F. DELGADO. — *Treatment of paresis by inoculation with malaria* (Journal of nerv. ad ment disease, mai 1922).
- FRIBOURG-BLANC. — *Le traitement de la paralysie générale par les chocs infectieux* (Paludisme, fièvre récurrente), Paris-Médical, 5 déc. 1925.

- *Le traitement par le paludisme des psychoses autres que la P. G.* (Rapport à la XXX^e session du Congrès des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française), Genève-Lausanne, août 1926.

J. GERTSMANN. — *Ueber die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse* (Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psych., 74, 242, 1922).

- *Ueber den jetzigen Stand der Malariatherapie den progressiven Paralyse, mit besonderer Berücksichtigung neuerer Erfahrungen* (Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. und Psych., 81-255, 1925).

- *Au sujet de la transformation du tableau clinique de la paralysie générale en une forme hallucinatoire paranoïde à la suite du traitement par inoculation de la malaria* (Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. und Psych. XCIII, n° 2, sept. 1924).

M. GOUGEROT. — *Discussion de la malariathérapie préventive dans la syphilis nerveuse* (Soc. française de dermato et syphiligr. Séance du 7 avril 1927, bulletin n° 4).

HANOUN. — Thèse Alger, 26-27.

HOFF et KAUDERS. — *Ueber die Malariabehandlung des Tabes dorsalis* (Reitschr. f. d. gesam. Neurol. und Psych., t. CIV, 1926).

JACQUEMIN. — *Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par le paludisme* (La Presse Médicale, n° 83, 17 oct. 25).

KAUDERS et STRANSKY. — « *Experimentale Untersuchungen über dem Einfluss der inspezifischen Reiztherapie auf die periphere Nervenfasser* ». Klinische Woch, n° 26, 1926.

W. KIRSCHBAUM et H. KLATENBACH. — *Weitere Ergebnisse bei der Malariabehandlung der progressiven paralyse* (Reitschr, f. d. ges. Neurolog und Psych., 84-297, 1923).

KYRLE. — *Arch. f. Dermat. und Syph.*, 1924, 145-259.

G.-B. LAKE. — *The treatment of paresis by malarial infection* (Med. journal and Record, 1^{er} avril 1925, page 415).

LEGRAIN. — *Traité des fièvres des pays chauds*, 1923.

A. MARIE. — *Rapport de la malariathérapie en psychiatrie*. Congrès de malarialogie de Rome (octobre 1925). Archives internationales de neurologie (nov.-déc. 25).

— *P. G. traités par le sang malarique et en état de remission* (Soc. française d dermatol. et syphiligraphie, séance du 11 mars 1926, bull. n° 3).

A. MARIE et KOHEN. — *Paralytiques généraux en rémission après leucopyretothérapie associée au bismuth* (Soc. clinique de médecine mentale, 15 déc. 1924, l'Encéphale, janvier 1925).

A. MARIE et P. CHEVALLIER. — *Essai de traitement préventif de la paralysie générale par l'inoculation du paludisme. Nécessité de la ponction lombaire précoce chez les syphilitiques* (Soc. française de

dermatol et syphiligraphie séance du 12 nov.
1925, bulletin n° 8).

E. MATTAUSCHECK. — *Moderne Behandlung der Tabès und progressiven Paralyse* (Wien Klin. Wochenschr, n° 31, 1922).

E. MATTAUSCHECK et PILEZ — *Beitrag zur Lues. Paralyse. Frage.* (Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych. 8, 133, 1922).

MEISSNER. — *Influence du paludisme sur le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques* (Dermatolog. Zeitschrift, n° 46, 1925).

MUHLENS, WEYGANDT et KIRSCHBAUM (Hamburg). — *Die Behandlung der paralyse mit malaria und recurrenzfieber* (Münch. med. Wochenschr. 16 juillet 1920, p. 831).

NONNE. — *Syph. des Nervensystems*, 5^e édition, 1923.

PAGNIEZ. — *Du traitement de la paralysie générale par l'inoculation de certaines maladies fébriles* (paludisme, fièvre récurrente) (Presse médicale, 16 oct. 1920, p. 736).

— *Le traitement de la paralysie générale par l'inoculation du paludisme* (Presse médicale, 30 mai 1925, p. 717).

M^{lle} C. PASCAL. — *La thérapeutique des chocs dans les maladies mentales* (Presse médicale, 15 mars 1924, p. 234).

PILCZ. — *Wagners new, treatment of general paralysis* (The Lancet, 6 janvier 1923).

F. PLAUT. — *Neuere probleme der Paralyse und Tabes-*

thérapie (Deutsche med. Wochenschr. 27 nov. 1919).

PRUGNIAUD. — *Contribution à l'étude du traitement de la paralysie générale par la malaria et le typhus recurrent*, thèse Paris 1927.

H. SCHAEFFER. — *Le traitement du tabès par le paludisme expérimental* (Presse médicale, 2 juillet 1927).

SCHEUBE. — Archiv. für Schiffund. Tropfen. Hygiène, 1902).

SCHERBER. — *Die Blut und Liquordiagnostic der Syphilis sowie die spezifische und unspezifische Thérapie der Erkrankung* (médis.Klinik n° 42-43).

SCHERBER und ALBRECHT. — *Die Wirkung der Malaria in Verbindung mit spezifischer Behandlung auf die syphilitischen Erkrankungen der zentralnervensystems und der Gehirnnerven, wie die Beeinflussung der Liquorpositiven, von Nervensymptomen freien Fallen durch diese Thérapie im präventiven Sinne*. (Mediz. Klinik, n° 37/38, 1924.

SÉZARY. — *Discussion de la communication de A. Marie* (Soc. française de dermatolog. et syphiligr. séance du 11 mars 1926, bull. n° 3).

SÉZARY et BARBÉ. — *Traitement de la paralysie générale par les injections intraveineuses de stovarsol* (Bulletin et mémoire de la Soc. méd. des hôp., 14 nov. 1924).

— *Les réaction humorales et les symptômes cliniques chez les P. G.* (Paris Médical, oct, 1926).

— *Paralysie générale et paludisme* (Soc. franç. de dermat. et syphil. Séance du 12 mai 1927).

SICARD, HAGUENAU et R. WALLICH. — *Pyrethérapie régulière dans la paralysie générale par un vaccin microbien intraveineux* (Presse méd. 17 août 1927).

TRENEL. — *Accidents de la malariathérapie dans la paralysie générale* (Soc. clin. de méd. mentale, 19 juillet 1926).

VALAT. — *Syphilis nerveuse et paludisme*, thèse de Paris, 7 juillet 1927.

WAGNER VON JAUREGG. — *Ueber die Behandlung der progressiven Paralyse* (Wiener med. Wochenschr., 59, 2124, 11 septembre 1909).

— *Ueber Behandlung der progressiven Paralyse mit bakterien Toxinen* (Wiener Klin. Wochenschr., 25, 61, 4 janvier 1912).

— *Ueber die Einwirkung der Malaria auf die Progressive Paralyse* (Psychiat-Neurol. Wochenschr. 20, 132, 31 août 1918, 251, 4 janvier 1919).

— *Die Behandlung der Progressiven Paralyse und Tabès* (Wiener klin Wochenschr., 14 avril 1921).

— *The Treatment of general paresis by inoculation of malaria* (Journal of nerv. and ment. disease, mai 1922).

WEICHBRODT. — *Weitere therapeutische Versuche bei Paralyse* (Deutsche med. Wochenschr. 27 mars 1919, p. 357).

WEICHBRODT et JAHNEL. — *Einflüss hoher Korpertemperaturen auf die Spirochaeten und Krankheitsercheinungen der Syphilis in tierexperiment* (Deutsche med. Wochenschr. mai 1919, p. 483).

A. WIZEL et L. PRUSSAK (Varsovie). — *Le traitement de la paralysie générale par l'inoculation du paludisme.* (L'Encéphale, février 1925).

WARRINGTON YORKE et J. W. S. MACSIE. — *Observations de malaria faite durant le traitement de la paralysie générale* (Transact. of. the Roy. Soc. of. tropic. Med. and hyg. t. XVIII, n^{os} 1-2, 20 mars 15 mai 1924, p. 13 et 33).
